

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-242613

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 昭和62年(1987)10月23日

A 61 K 9/00
47/003 1 0
3 1 2

C-6742-4C

G-6742-4C

G-6742-4C※審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑭発明の名称 徐放性を有する新規医薬製剤

⑯特 願 昭62-87250

⑰出 願 昭62(1987)4月10日

優先権主張 ⑱1986年4月11日⑲スウェーデン(SE)⑳8601624-3

- ⑲発 明 者 カールーエリーク・レ スウェーデン国エス-437 00 リンドーメ、ワードン
ンナート・フアルク ヴエイエン57
- ⑲発 明 者 スヴェン・モルガン・ スウェーデン国エス-434 00 クングスバツカ、イヨー
ヒュウグウソン デスタード7332
- ⑲発 明 者 アダム・ロシンスキー スウェーデン国エス-431 33 ミヨルンダール、レーヴ
エケルスガタン 307
- ⑲出 願 人 アクチエボラゲット・ スウェーデン国エス-431 83 ミヨルンダール(番地な
ヘツスレ し)
- ⑲代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 徐放性を有する新規医薬製剤

2. 特許請求の範囲

- 1) 活性化合物が半固形または液状の非イオン系可溶化剤中に溶解または分散して含有されており、可溶化剤の重量は少くとも活性化合物の重量に等しいことを特徴とする、非常に溶解度の低い活性化合物の放出が持続された固形製剤。
- 2) 非イオン系可溶化剤がポリエチレングリコールのエステル類および／またはエーテル類から選択される特許請求の範囲第1項記載の製剤。
- 3) 非イオン系可溶化剤がポリエトキシ化脂肪酸、ヒドロキシ化脂肪酸または脂肪酸アルコールから選択される特許請求の範囲第1または2項記載の製剤。

- 4) 非イオン系可溶化剤がポリエトキシ化ヒマシ油、ポリエトキシ化水素添加ヒマシ油、ヒマシ油からのポリエトキシ化脂肪酸または水素添加ヒマシ油からのポリエトキシ化脂肪酸から選択される特許請求の範囲第1～3項のいずれか1項記載の製剤。
- 5) 非イオン系可溶化剤が水素添加されたヒマシ油脂脂肪酸とオキシエチル化グリセリンとのエステル、特にクレモフオア RH 40(BASF)である特許請求の範囲第4項記載の製剤。
- 6) 活性化合物対可溶化剤の割合が1:1～1:10、好ましくは1:2～1:6である特許請求の範囲第1項記載の製剤。
- 7) 活性化合物が水に対し重量で1:1000またはそれ以下の溶解度を有しそして非イオン系可溶化剤中にまたは水と非イオン系可溶化剤の混合物中に可溶化されうることからなる

特許請求の範囲第1～6項のいずれか1項記載の製剤。

- 8) 活性化合物が置換ジヒドロピリジンの1種またはそれ以上からなる特許請求の範囲第1～7項のいずれか1項記載の製剤。
- 9) 置換ジヒドロピリジンがニフェジピンである特許請求の範囲第8項記載の製剤。
- 10) 置換ジヒドロピリジンがフェロジピンである特許請求の範囲第8項記載の製剤。
- 11) 放出が不活性の多孔質マトリックス、拡散遅延化コーティングまたは崩壊性コーティングにより制御される特許請求の範囲第1～10項のいずれか1項記載の製剤。
- 12) 放出が親水性ゲル系により制御される特許請求の範囲第1～10項のいずれか1項記載の製剤。
- 13) 親水性のゲル形成性成分がその製剤の20

～80重量%を構成する特許請求の範囲第12項記載の製剤。

- 14) 親水性のゲル系がヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる特許請求の範囲第12項または13項記載の製剤。
- 15) ヒドロキシプロピルメチルセルロースがヒドロキシプロピル含量4～12重量%を有する特許請求の範囲第14項記載の製剤。
- 16) 親水性のゲル系がカルボキシポリメチレンを含有する特許請求の範囲第12～14項のいずれか1項記載の製剤。
- 17) 活性化合物を活性化合物と少なくとも等重量の半固形または液状の非イオン系可溶化剤中に溶解または分散させ、次にこの混合物を既知方法で適当な放出制御系中にくり込みそして投薬単位を形成させることからなる非常に溶解度の低い活性化合物の放出が持続された

固形製剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は非常に溶解度の低い活性化合物、特に置換ジヒドロピリジンの放出が持続された医薬製剤、およびかかる製剤の製法に関する。

本発明の目的は、生物学的利用能の度合いが高くかつ通常は非常に溶解度が低い活性化合物の持続的放出を有する固形製剤を得ることにある。

水溶性が非常に低い薬剤は溶解速度が遅いゆえに製剤上問題がある。それらの効力はかなり限定されそして個体間の吸収度に大きな変動が存在しうる。非常に溶解度の低い薬物の例をあげれば幾つかの置換されたジヒドロピリジン化合物例えばニフェジピン(nifedipine)およびフェロジピン(felodipine)である。ここに記載したジヒドロピリジン類は普通カルシウム拮抗剤として分類され、これらは虚血性心疾患および

動脈高血圧のような心臓血管障害の治療に広く使用される。前記ジヒドロピリジンの1種、すなわちフェロジピンは水中に0.5mg/lの溶解度しか有しない。溶解度が非常に低い薬物の他の例をあげればグリセオフルビン、ジゴキシン、オキサゼパム、フェニトイン(phenytoin)およびシクロスポリン(cyclosporine)である。

薬物の吸収を増大させる幾通りかの方法が従来文献に記載されている。一つの方法は西ドイツ特許A-3024858号に記載されており、ここではやや溶けにくい置換ジヒドロピリジンであるニカルジピン(nicardipine)が腸からの活性化合物の吸収を増大させるためにその無定形形態で使用される。もう一つの方法はヨーロッパ特許A-47899号に記載されており、そこでは生物学的利用能の度合いを高めるために実際上不溶性のジヒドロピリジンであるニフェジピ

ンの非常に小さな結晶が使用されている。これらおよびその他の方法は S.H. Yalkowsky 氏編、「Drugs and the pharmaceutical sciences」第 12 巻 "Techniques of solubilization of drugs" にも記載されている。本発明に特別に関連するのは界面活性剤である可溶化剤が非常に溶解度の低い薬物の生物学的利用能を高めるために使用されうることである。吸収性質の改善はる種の工程に帰せられると記述されている、すなわち(1)浸潤増大、(2)膜透過性増大、および(3)可溶化、である。前記引用した刊行物には数例の記載がありそして、特に非常に溶解度が低い薬物の生物学的利用能を増大させるための薬物の可溶化に関する現在技術状況の良好な概説として役立つものである。

西ドイツ特許 A-3400106 号の記載から、1 種またはそれ以上の天然か、部分合成かまた

ることを意味する。これは治療指数の低い薬物、すなわち有効濃度と毒性濃度との間の差が小さい薬物にとつて特に重要である。薬物の延引した、一定した放出は、それが高い局所濃度で存在した場合に胃腸障害を惹起する危険性のある局所刺激性薬物にとつて、または短い消失半減期しか有しない薬物にとつて重要であろう。後者の場合、慣用の投薬形態物に比較してより低頻度の投与したがつてより良好な患者の受容 (Hayes R.B. 氏他、「Clin.Pharm.Ther.」(1977) 22,125~130 参照) は放出が持続された製剤を用いた場合に得られうる。

持続的放出形態をした薬物は一般に経口ルートにより投与される。これら製剤は好ましくは持続性でかつ再現可能な薬物放出をもたらしそして再現可能な吸収を来すのに寄与せねばならず、何ら有毒または刺激性成分を有してはな

は合成重合体、1 種またはそれ以上の親脂性および/または親水性溶媒または浸厚化剤を 1 種またはそれ以上の医薬上活性な化合物と一緒に含有する放出制御された製剤が知られている。実施例においては可溶化剤対活性化合物重量比が 1:1 よりはるかに低い可溶化剤を使用すると記載されている。

種々の疾患の医学的療法、例えば心臓血管、胃腸および化学療法の分野においては、投与された薬物が血液中に一定の濃度を有することが好都合である。このように医薬製剤から薬物が持続的に放出されることが望まれる。

持続的放出を有する製剤が全治療投薬間隔にわたり充分でかつ均一な効果を維持するに必要な量の薬物を放出することが重要である。このことは通常薬物が血液中に平均した薬物濃度を生ずるために一定の速度で放出されるべきであ

らずそして薬用量の高い薬物にも適せねばならない。慣用的には、持続性放出は投薬形態物からの薬剤の溶解および/または拡散を制御することにより達成される。数種の物質、例えばワックス、脂肪性物質、重合体、天然、合成および半合成ゴムがこの目的に用いられる。ゴム状物質のうち、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ (HPMC) がその pH-非依存性質ならびに半合成起原ゆえに重要な種類を構成する。経口用の放出制御性投薬形態物のための親水性マトリックス中におけるセルローズエーテルに関する概説は Alderman D.A. 氏の Int.J.Pharm.Tech.& Prod.Mfr(1984),5(3) 1~9 に記載されている。所望の構成を生成させるための HPMC の化学的処理およびこれら品質の利用は米国特許第 3,087,790 号、同第 4,224,849 号、同第 4,357,469 号および同第 4,369,172 号に記載されている。スウェ

ーデン特許 SE-A-8008646-5号には医薬上活性な化合物の放出速度を制御するのに使用される HPMC とヒドロキシプロピルセルロースとの組み合わせ物について記載されている。

親水性マトリックスが使用される場合、可溶性重合体は錠剤が胃腸液または唾液に露出された後にその錠剤の周囲にゼラチン様の層を形成する。薬物の放出はその形成されたゲル中への水の浸透、およびそのゲルを通つての薬物の拡散の速度により限定される (Bamba 氏他、「Int. J. Pharm.」(1979), 2, 307)。ゲル構造の侵食もその系からの薬物の重要な放出メカニズムである。使用される重合体は錠剤が急速に溶解するのを防ぐために速やかに水和しなければならない (Alderman 氏、1984)。

非常に溶解度が低い薬物が腸管から循環系に吸収される速度は溶解速度と密接に関連してい

より形成されたミセル構造中に包含される。他の普通に用いられる可溶化剤または補助溶媒では希釈により薬物の沈澱を生じうる。薬物と可溶化剤との混合物が医薬製剤中にとり込まれ、それにより放出延長が得られる。

本発明による持続性放出を有する製剤に適する薬物は非常に溶解度が低い、すなわち水中に 0.1 重量%以下の溶解度しか有しないことを特徴とする化合物である。さらに、それらは可溶化剤中にまたは可溶化剤と水との混合物中に溶解せらる。本発明による適当な薬物の例をあげれば、幾種かの置換ジヒドロピリジン、例えばニフェジピン (nifedipine) およびフェロジピン (felodipine) である。フェロジピンは 4 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 3,5 - ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステルである。ニフェジピン

は溶解速度が低いと一般に生物学的利用能の度合いが低くなるので、生物学的利用能の度合いを同時に低下させることなく吸収速度を低下させる、すなわち持続期間を高めることは困難である。

長期間にわたり延長されかつほとんど一定した薬物吸収速度を示し、そして同時に高い度合いの生物学的利用能を保持する、非常に溶解度の低い薬物の製剤を提供することが本発明の目的である。この目的は可溶化剤を使用してこれを非常に溶解度の低い薬物と混合することにより達成される。本発明に適する可溶化剤は以下に定義される。活性化化合物は好ましくは可溶化剤中に溶解または分散される。活性化化合物 (薬物) と可溶化剤との混合物は溶解された薬物を有意に沈澱させることなく水または腸液で希釈せらる。溶液中においては薬物は可溶化剤に

は 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 3,5 - ピリジンジカルボン酸ジメチルエステルである。フェロジピンおよびニフェジピンはいずれも実際上不溶性の化合物でありそれゆえこれらは可溶化させるのに特に適する。非常に溶解度が低い薬物の他の例はグリセオフルビン、ジゴキシン、オキサゼパム、フェニトインおよびシクロスポリンである。

本発明による製剤に適する可溶化剤は半固形または液状の非イオン系界面活性剤、特にポリエチレングリコールをエステルまたはエーテルとして含有するものである。これらはポリエトキシ化脂肪酸、ヒドロキシ化脂肪酸および脂肪酸アルコールから選択されるのが好ましい。可溶化剤はポリエトキシ化ヒマシ油、ポリエトキシ化水素添加ヒマシ油、ヒマシ油からのポリエトキシ化脂肪酸または水素添加ヒマシ

油からのポリエトキシ化脂肪酸から選択されるのが特に好ましい。

商業的に入手しうる使用できる可溶化剤はクレモフォア (Cremophor)、ミルジ (Myrl)、ポリオキシル (Polyoxyl) 40 ステアレート、エメレスト (Emerest) 2675、リパール (Lipal) 395 および HCO 50 なる商品名の下に知られている。特に好ましい可溶化剤はクレモフォア (Cremophor)[®] RH 40 (BASF) である。

可溶化剤と混合した活性化合物は、種々の種類の知られた放出制御系、例えば親水ゲル系、拡散遅延性コーティングまたは崩壊性コーティングでありうる速度制御膜で被覆されたビード、または不活性の多孔質マトリックスを有する錠剤中にとり込まれる。本発明によれば、可溶化された薬物は好ましくは親水性ゲル系、すなわち親水性の膨潤性マトリックス例えば HPMC と組

4~12重量%、特に約 8.5 重量%、そして 100 cps より下、例えば 615 および/または 50 cps の粘度を有する HPMC を用いるのが特に好ましい。粘度は例えば米国第 XXI 薬局方 1985 年第 672 頁記載の標準化された方法で測定される。

最終的な製剤は例えばゲル錠剤の形態をしている。充填剤および結合剤、のみならずゲル形成性物質を注意深く選択することにより製剤は商業的に受容されうる形態、例えば活性化合物の吸収が予想外に良好でありかつ延長された作用期間を示す錠剤、またはゲル形成性顆粒を含有する硬質ゼラチンカプセルに製造されうる。本発明による製剤においては活性化合物対可溶化剤の割合は 1:1~1:10 好ましくは 1:1~1:6 の範囲である。

他の型の放出制御された製剤例えば不活性の

み合わされる。この形態の放出制御メカニズムが薬物と可溶化剤のミセルの放出を制御するのに適当な方法である。技術的性質は良好でそしてまた生体内性能も良好である。試験された種類の親水性物質のうちで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである HPMC が最良のゲル形成性物質である。親水性ゲル系から活性化合物を放出させる他の適当な化合物例は、グアールガム、キサントガム、カルボキシポリメチレン、種々のセルロース性物質例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロース、ラクトースおよび珪酸アルミニウムである。

本発明による製剤は 20~80 重量%、好ましくは 30~50 重量%の親水性ゲル系を含有する。

親水性ゲル系の主要部分は 100 cps より低い粘度を有する。ヒドロキシプロピキシル含量

多孔質マトリックスを有する錠剤、または拡散遅延性コーティングまたは崩壊性コーティングを有する顆粒を含有するカプセルも本発明により使用されうる。

不活性の多孔質マトリックスを有する錠剤は薬物および可溶化剤を水不溶性重合体またはワックスとおよび充填剤および結合剤と混合することにより得られる。ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、エチルセルロース、パラフィンおよび酢酸フタル酸セルロースが適当な拡散遅延性重合体として使用できた。充填剤および結合剤はラクトース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたは他の適当な担体のような固形の粉末状担体である。この混合物を溶媒例えば水またはエタノール、または例えば水とポリビニルピロリドンのような重合体からな

る溶液を用いて湿らせる。潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスも添加されうる。次にこの混合物を錠剤に形成させる。

持続性放出特性を有する顆粒を含有するカプセルは充填剤と共に薬物および可溶化剤からなるコア物質を製造することにより得られる。次にコアの表面を拡散遅延性の水不溶性重合体またはワックスで被覆する。次にこの顆粒を硬質ゼラチンカプセル中に充填する。このコア物質は例えば薬物および可溶化剤を、ラクトース、ソルビトール、澱粉、セルロース誘導体または他の適当な充填剤のような注意深く選択された充填剤と混合することにより製造できた。この混合物を溶媒例えば水またはエタノール、または例えば水とポリビニルピロリドンのような重

合体からなる溶液を用いて湿らせる。この塊を例えば押出しおよび球状化により顆粒形成させる。形成されたコアの表面を溶媒例えばメチレンクロライドおよび／またはイソプロピルアルコールと水不溶性重合体例えばエチルセルロースとからなる溶液で被覆する。この顆粒を硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

以下の実施例により本発明を説明する。

実施例 1

	g
フェロジピン	10
クレモフオア RH 40	90
磷酸カルシウム	250
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース 2910 6 cps	250
キサントガム	25
グアールガム	25
フマル酸ステアリルナトリウム	13

実施例 1 記載の組成物は 1 錠当たり 10 ㎎のフェロジピンを含有する親水性マトリックス錠に形成した。この錠剤は下記方法で製造された。

フェロジピンをクレモフオア RH 40 中に溶解させそして得られた溶液を担体物質である HPMC、キサントガム、グアールガムおよび磷酸カルシウムと注意深く混合した。この混合物をエタノールを用いて顆粒形成させて乾燥した。フマル酸ステアリルナトリウムを潤滑剤として添加し、そして錠剤機で圧縮することにより錠剤を製造した。

実施例 2

	g
フェロジピン	10
クレモフオア RH 60	90
珪酸アルミニウム	100
パラフィン	80
ヒドロキシプロピルセルロース	7.4
フマル酸ステアリルナトリウム	5.0

実施例 2 記載の組成物を 1 錠当たり 10 ㎎のフェロジピンを含有する不活性多孔質マトリックス型の放出制御錠剤に形成した。この錠剤は次のようにして製造された。

フェロジピンをクレモフオア RH 60 中に溶解させそして得られた溶液を担体物質である珪酸アルミニウムおよびパラフィンと注意深く混合した。この混合物をエタノール中のヒドロキシプロピルセルロースの溶液を用いて顆粒形成させて乾燥した。フマル酸ステアリルナトリウムを潤滑剤として添加し、そして錠剤機で圧縮することにより錠剤を製造した。生体外結果によればフェロジピンの放出制御が得られており、2 時間後で 5.0 % そして 6 時間後で 10.0 % が放出された。

実施例 3

	g
フェロジピン	20
クレモフオア RH 40	100
ポリビニルピロリドン	66.5
微晶状セルロース	62
コーンスターチ	29.5
ラクトース	157
エチルセルロース	36
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 6 cps	12
ゼラチンカプセル	

実施例3記載の組成物は1カプセル当り20gのフェロジピンを含有する放出制御されたカプセルに形成した。このカプセルは下記方法で製造された。

フェロジピンをクレモフオア中に溶解させそして得られた溶液を担体物質であるポリビニルピロリドン、セルロース、コーンスターチおよ

た。錠剤は実施例1の記載と同様の方法で製造した。

実施例 5

	g
ニフェジピン	20
クレモフオア RH 40	50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 50 cps	70
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 6 cps	160
微晶状セルロース	6
ラクトース	56
珪酸アルミニウム	94
フマル酸ステアシルナトリウム	10

実施例5記載の組成物を1錠当り20gのニフェジピンを含有する親水性マトリックス錠剤に形成させた。錠剤は実施例1の記載と同様の方法で製造された。

本発明の最良の実施様式は現在のところ実施

びラクトースと注意深く混合した。この混合物を水で湿潤させそして球状となした。得られた顆粒を乾燥し篩にかけ、0.71~1.12mmのフラクションを使用した。このコアをメチレンクロライドとエタノールからなる混合物中に溶解したエチルセルロースで被覆した。被覆された顆粒を硬質ゼラチンカプセル中に充填した。

実施例 4

	g
フェロジピン	20
ミルジ51	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 50 cps	200
微晶状セルロース	20
ラクトース	167
フマル酸ステアシルナトリウム	10.5

実施例4記載の組成物を1錠当り20gのフェロジピンを含有する放出制御錠剤に形成させ

例5であるとみられる。

以下の例により生体内研究に使用される参考錠剤について説明する。

参考例 A

	g
フェロジピン	25
ラクトース	250
メチルセルロース	0.5
ポリビニルピロリドン	1.5
ステアリン酸マグネシウム	3

参考例Aの組成物を1錠当り25gのフェロジピンを含有する急速溶解性の慣用の錠剤に形成した。錠剤は下記方法で製造された。

フェロジピンを微粉化しそしてラクトースおよびメチルセルロースと混合した。この混合物を水を用いて顆粒形成させて乾燥した。ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムを加え、その塊を圧縮して錠剤となした。

参考例 B

	g
フェロジピン	66
メチルセルロース	13
マンニトール	870
ポリビニルピロリドン	30
微晶状セルロース	40
エチルセルロース N 10	34
ポリエチレングリコール 6000	418

参考例 B 記載の組成物を 1 カプセル当り 10 粒のフェロジピンを含有する放出制御カプセルに形成した。カプセルは下記方法で製造した。

フェロジピンを微粉化し、担体であるマンニトール、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびセルロースと注意深く混合した。この混合物を水で湿らせて球状となした。得られた顆粒を乾燥して篩にかけ、0.71~1.12 mm のフラクションを使用した。コアをメチレンクロロ

イドおよびイソプロピルアルコールの混合物中に溶解したエチルセルロースおよびポリエチレングリコールで被覆した。被覆された顆粒を硬質ゼラチンカプセル中に充填した。

生物薬剤学的研究

フェロジピン

添附の第 1 図には、実施例 1、4 および参考例 A による組成物についての平均血漿値 (nmol/l) が示されている。本発明による放出制御製剤中のフェロジピン 20 粒量を 6 匹の健康な雄被験体に 1 回投与した。このフェロジピンの血漿濃度を、フェロジピン 25 粒を含有する急速溶解性錠剤の 1 回量投与後の血漿濃度と比較した。図から判るとおり本発明による製剤は血漿濃度のピークがより低い一方急速溶解性錠剤は望ましからぬ高いピークを生じた。

時刻 0 から無限までの血漿濃度曲線下の面積

(AUC) を示せば次のとおりである。

製 剤	薬用量 mg	AUC/薬用量 nmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹
参考例 A	25	7.2
実施例 1	20	8.8
実施例 4	20	7.4

この表から判るとおりフェロジピンの生物学的利用能は放出制御製剤で低下しなかつた。

添附の第 2 図では実施例 3 および参考例 B による組成物についての平均血漿値 (nmol/l) が示されている。本発明による放出制御製剤中のフェロジピン 20 粒量を 5 匹の健康な雄の被験体に 1 回投与した。このフェロジピンの血漿濃度を、慣用の放出制御製剤、すなわち可溶性剤なしの、フェロジピン 10 粒を含有する製剤の 1 回量投与後の血漿濃度と比較した。図から判るとおり、本発明による製剤は血漿濃度のピークが低く、かなりの程度の生物学的利用能を

示した。参考例では何ら検出しうる血漿濃度を示さず、このことは明らかにもし放出制御効果が望まれる場合は可溶性剤を必要とすることを示している。

ニフェジピン

添附の第 3 図には、実施例 5 による組成物およびニフェジピンであるアダラート (Adalat[®]) (Bayer 社製) 10 粒を含有する参考製剤 (参考例 C) についての平均血漿値 (nmol/l) が示されている。アダラートは市場にある急速放出製剤である。本発明による放出制御製剤中のニフェジピン 20 粒量を 6 匹の健康な雄被験体に 1 回投与した。このニフェジピンの血漿濃度を、ニフェジピン 10 粒を含有する参考製剤の 1 回量投与後の血漿濃度と比較した。図から判るとおり本発明による製剤は血漿濃度のピークがより低い一方参考製剤はその薬用量が半

分であるという事実にも拘らず望ましからぬ高いピークを示した。参考例Cを実施例5と比較した場合生物学的利用能の実質的な減少は何ら見られなかつた。

時刻0から無限までの血漿濃度曲線下の面積を示せば次のとおりである。

製剤	薬用量	AUC/薬用量 $\mu\text{mol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$
Adalat®(Bayer社) 10	10	46.5
実施例5	20	36.0

前出実施例および添附の第1、2および3図により、可溶化剤を含有しないがすべてが同じ活性化合物を含有する慣用の製剤または放出制御製剤と比較した本発明による放出制御製剤の利点が見られる。非常に溶解度の低い活性化合物を可溶化することにより、より一定した血漿濃度プロファイルを示し、かつ何ら望ましからぬ高いピークを示さない錠剤を得ることが可能で

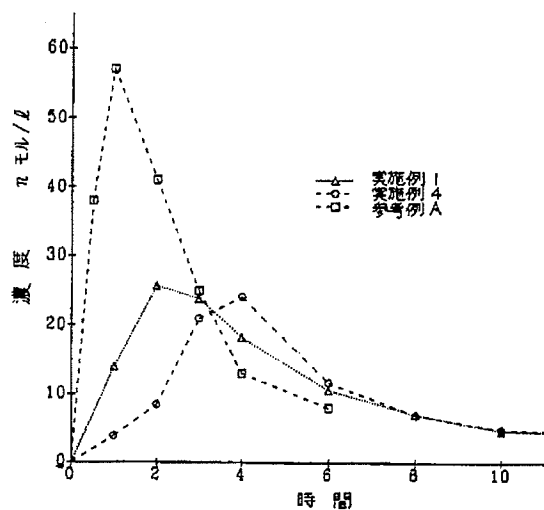
ある。長時間にわたる効果も得られた。非常に溶解度が低い薬物を製剤化した場合、しばしば生物学的利用能の低下が存在する。しかしながら本発明により、前記利点を有しかつ生物学的利用能の度合いにおける何ら実質的な低下を伴うことなしに、非常に溶解度の低い薬物の放出制御製剤を製造する技術が提供される。

4. 図面の簡単な説明

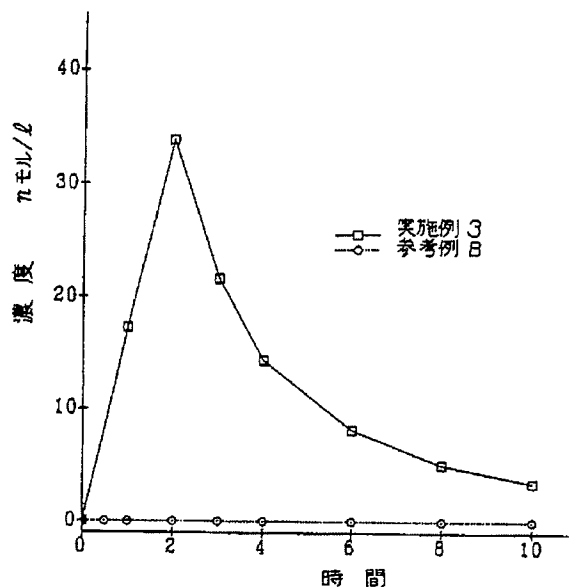
第1図は実施例1、4および参考例Aによる組成物についての平均血漿値 ($\mu\text{mol}/\text{g}$) を示す。

第2図は実施例3および参考例Bによる組成物についての平均血漿値 ($\mu\text{mol}/\text{g}$) を示す。

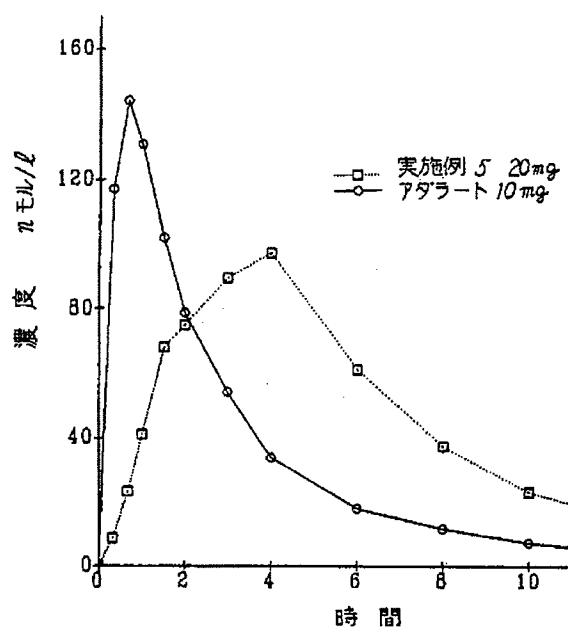
第3図は、実施例5による組成物およびニフェジピンであるアダラート (Adalat®) (Bayer社製) 10mgを含有する参考製剤 (参考例C) についての平均血漿値 ($\mu\text{mol}/\text{g}$) を示す。



第1図



第2図



第3図

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00

識別記号

3 1 4
3 3 2
3 4 4

庁内整理番号

G-6742-4C
G-6742-4C
G-6742-4C

⑫発 明 者

ヨーン・アルベルト・
シエーグレン

スウェーデン国エスー435 00 ミヨルンリツケ・ヒョー
ネクツラヴエイエン 47 ホー